

001848388

WPI Acc No: 1977-69407Y/197739

Di-fluorophenyl-butyl oxobenzimidazolyl piperidine - prepd. from  
di-fluorophenyl-butyl halide or active ester cpd. and N-benzyl  
oxo-benzimidazolyl piperidine

Patent Assignee: YOSHITOMI PHARM IND KK (YOSH )

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
JP 50112373	A	19750903			197739	B

Priority Applications (No Type Date): JP 7424600 A 19740227

Abstract (Basic). JP-50112373 A

(4-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>R (I) (R = halo, active ester group) were treated  
with II to give piperidinium salts III (X = halo), which was  
debenzylated to give piperidines (IV).

In an example 32.5 g I (R = Br) and 30.7 g II in DMF was stirred at  
40-50 degrees C for 42 hr to give III (X = Br). Similarly, I (R = Cl),  
KI, and II gave III (X = I). III (X = Br) (6.3 g), 2,2g PhSH, and 5%  
aq. NaOH was heated at 120 degrees for 3 hr to give IV. (IV)

R1=(r.FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>)<sub>3</sub>

Derwent Class: B02

International Patent Class (Additional): C07D-000/00



(2,000円)

① 日本国特許庁

# 公開特許公報

特 許 願 (特許法第1条第1項第1号の発明に係る特許出願)

昭和49年2月27日

特許庁長官 酒 田 実 雄 殿

1. 発明の名称  
ビペリリン誘導体の製造法

2. 発明者

住 所 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地

氏 名 高 宮 城 勝 (ほか2名)

3. 特許出願人

住 所 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地

名 称 吉高製薬株式会社

4. 代 理 人 〒541 大阪市東区平野町3丁目35番地

住 所 大阪府大阪市東区平野町3丁目35番地

氏 名 非理士(6630) 高宮城 勝

5. 添付書類の目録

(1) 明 細 書 1 通

(2) 要 任 状 1 通

(3) 特許願副本 1 通

① 特開昭 50-112373

④ 公開日 昭50.(1975) 9. 3

② 特願昭 49-24600

② 出願日 昭49.(1974) 2. 27

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

7169 44

⑤ 日本分類

16 E431.1

⑤ Int.Cl<sup>2</sup>

C07D401/04

(C07D401/04

C07D211/58

C07D235/26)

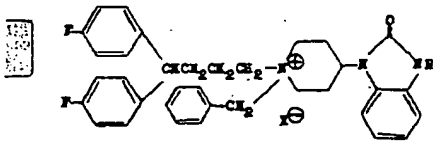
明 細 書

1. 発明の名称

ビペリリン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

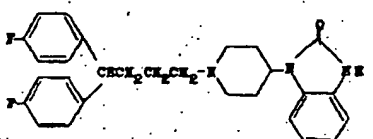
① 一般式



〔式中Xは活性エステル残基を示す〕で表わされ

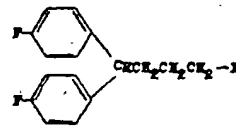
る化合物をベンジル化反応に付すことを特徴と

する式



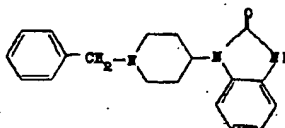
○化合物の製造法。

② 一般式

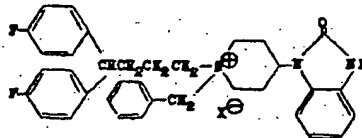


〔式中Xは活性エステル残基を示す〕で表わされ

る化合物と、式



の化合物とを反応させることによつて一般式



で表わされる化合物を製造し、次いでこの化合物

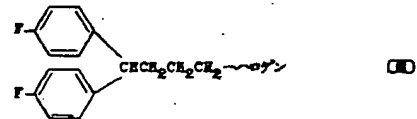
をベンジル化反応に付すことを特徴とする式

で表わされるビモリド(一般名)の新製法

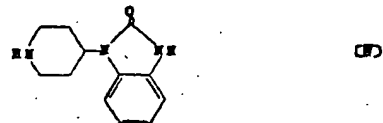
に關する。

式中、Xは活性エステル残基、たとえばヘログ  
ン(Cl、Br、I)、有機スルホニルオキシ  
ノチルスルホニルオキシ、p-トリルスルホニ  
ルオキシなどを示す。

従来、ビモリドは、たとえば式



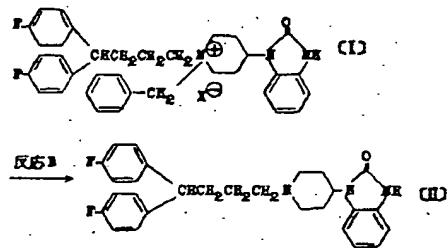
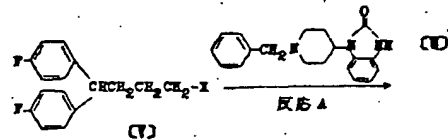
の化合物と、式



の既知化合物を反応させることにより製造されて  
いる。

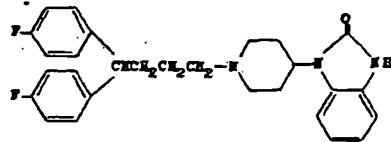
他に有利な方法とは言えない。

本発明者らは鋭意研究の結果、ビモリドの工業  
的に有利な製造法を完成した。本発明の方法を反応  
式で示すと次の通りである。



(上記式中のXは前記に定義したものと同じであ  
る。)

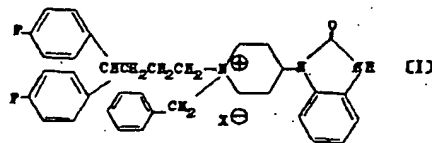
反応Aの四級重形成反応は無触媒下あるいは適



の化合物の製造法。

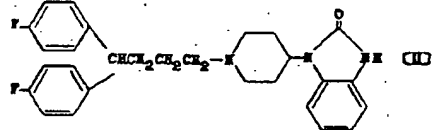
1 発明の詳細な説明

本発明は①一般式



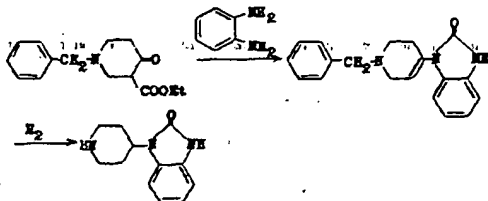
で表わされる四級重化合物、および②一般式(I  
)の化合物をさらに配ベンジル化反応に付すると

とよる式

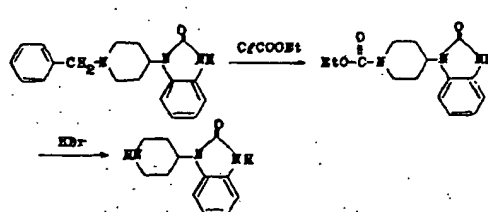


ここで化合物(II)は、次の工程(1)、(2)で表わ  
される方法により調製されている。

工程(1)



工程(2)



工程(1)では配ベンジルおよび二重結合の水素の  
部に多量の触媒と長時間を要し、また、工程(2)  
ではクロル炭酸エチルと反応させた後、酸で処理  
するという煩雑さがあるため、かならずしも工

当な溶媒の存在下に、常圧下あるいは必要に応じて加圧下に行なわれる。溶媒の存在下、反応を進行させる場合の溶媒として、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノール、イソブタノール、アミルアルコール、イソアミルアルコール等のアルコール系溶媒、アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、メチレンクロライド、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミド、テトラメチレンスルホン(スルホラン)等の非プロトン性中性溶媒等があげられる。更に上述の水溶性溶媒と水とを適当に組合せた含水溶媒として

使用することもできる。反応温度、反応時間などの反応条件は、使用する原料の種類、溶媒を用いるときはその溶媒の種類により、最適な条件を選ばばよい。反応は、通常、室温から200℃で位置での温度で十数時間から数日間にわたり行なわれる。たとえば、溶媒としてジメチルホルムアミドを用いた場合、反応を30時間、100〜150℃程度の温度で収率よく実施することができる。なお一般式(Ⅰ)においてXがクロール原子を示す場合、この時反応促進剤としてヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム等を使用してもよい。

## 以下 例 白

なお、化合物(Ⅰ)は必ずしも単離精製する必要はなく、そのまま次の反応に供することもできる。

反応の脱ベンジル化反応は、接触還元条件下に、あるいはアルカリ水溶液中、チオフェノールで処理、又は溶媒の存在下あるいは無溶媒下に有機第3級アミンで処理することにより進行する。接触還元方法による場合、一般式(Ⅰ)の四級ベンジル体は工程図(1)での三級ベンジル体より反応性に富み、比較的穏和な条件下で脱ベンジルすることが可能である。反応は、常温常圧下、または常温加圧下で十分に進行しバクジウム系、ニッケル系、白金系の触媒が使用される。

脱ベンジル化反応は、アルカリ水溶液中、チオフェノールを用いるか、又は適当な溶媒の存在下あるいは無溶媒下に、有機第3級アミンを用いる

ことによつても、短時間にかつ好収率で進行する。溶媒としては反応を妨げない限りいかなるものでもよく、たとえば、ベンゼン、トルエン、クロロホルム、アセトン、ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランなどが反応を有利に進行させる。有機第3級アミンとしてはトリエチルアミン、トリプロピルアミン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、トリエチレンジアミン、1,4-ジアザビシクロ[3,1,0]ヘプタン-7(DBV)、1,5-ジアザビシクロ[4,1,0]ノネン-5(DBK)等の脂肪族第3級アミン、ピリジン、ピコリン、キノリン、イソキノリン、N、N-ジメチルアエリン等の芳香族第3級アミンがあげられ、これら有機第3級アミンは溶媒を兼ねさせることができる。たとえば、前者の場合、水酸化アルカリ金属の1〜50%水溶液中、

計算量の1.2～2.0倍量のチオフェノールを使用し、後者の場合、計算量の1.2～2.0倍量の第2級アミンを使用し、室温から150℃での反応温度で進行させる。好適には、前者の場合、5%の水酸化ナトリウム水溶液中、計算量の2倍量のチオフェノールを使用し、100～120℃で1時間反応させ、後者の場合、ジノチルホルムアミド中、計算量の2倍量のトリエチレンジアミンを使用し、沸とう水浴上1～4時間反応させる。

かくして得られるビモリドは硫酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩などの酸付加塩に環きうる。

以下に実施例をあげて本発明を具体的に説明する。

#### 実施例1

1,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル

キソ-1-ベンズイミダゾリル)ビベリジニウム・ブロマイドの異性体である。

#### 実施例2

1,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブチルクロライド2.1g、1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ビベリジン1.9g、ロウ化カリウム1.25g、ジノチルホルムアミド70mlの混合物を50℃で12時間攪拌する。室温まで冷却し、アセトンを加え、不溶物を除去した後、母液を完全濃縮する。残留する結晶にアセトンとエーテルの混合溶媒を加え十分に冷却する。析出した結晶を採取し、エタノールより再結晶すれば融点19.1～19.2℃の白色結晶として、1-[4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ビベリジニウム・ア

ブロマイド3.25g、1-ベンジル-4-(2-

オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ビベリジン

3.17g、ジノチルホルムアミド50mlの混合物

を42時間、40～50℃で攪拌する。室温まで

冷却し、エーテルを加え、析出する油状物をエー

テルで数回洗浄する。この油状物をイソプロピル

エーテルより結晶化させ、結晶を採取する。この

結晶をアセトンにとかし、アセトン可溶部と不溶

部に分け、不溶部はエタノールより再結晶すれば

融点20.6～20.8℃の結晶(A)が得られる。

可溶部は濃縮し、アセトン-酢酸エチルエステル

混合溶媒より再結晶すれば融点18.6～18.7℃

の結晶(B)が得られる。ここに得られた結晶(C

A)、(B)は元素分析、赤外、核磁気共鳴、質

量分析より1-[4,4'-ビス(4-フルオロフェ

ニル)ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オ

キソ)ダイドが得られる。

#### 実施例3

1-[4,4'-ビス(4-フルオロフェニル)

ブチル]-1-ベンジル-4-(2-オキソ-1

-ベンズイミダゾリル)ビベリジニウム・ブロ

マイド6.3g、チオフェノール2.2g、5%水酸

化ナトリウム水溶液20mlの混合物を油浴上100

～120℃で1時間は攪拌する。室温まで

冷却し、クロロホルムで3回抽出する。抽出液を

水洗し、硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮する。得

られる粗結晶をエタノールより再結晶すると、融

点20.9～21.2℃の白色結晶として1-[4,4'

-ビス(4-フルオロフェニル)ブチル]-4-

(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリル)ビベ

リジン(ビモリド)が得られる。

#### 実施例4

144

1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)

ブチル)-1-ペンチル-4-(1-オキソ-1

-ベンズイミダゾリル)ピペリジニウム・アイ

オダイド、トリエチレンジアミンと、

ジノチルホルムアミドの混合物を沸とう水

浴上長時間はげしく攪拌する。室温まで冷却し、

水を加えて、クロロホルムで抽出する。実施

例3と同様に処理すれば融点209~212℃の

1-[4,4-ビス(4-フルオロフェニル)ブ

チル)-4-(1-オキソ-1-ベンズイミダゾ

リル)ピペリジン(ビモジド)が得られる。

上記実施例と同様にして、Ⅱがp-トリルホル

ホルオキレン、ノチルホルホルオキレンである化

合物(Ⅲ)を用いてビモジドは製造される。

代理人 弁護士 高宮敏 郎

6. 前記以外の発明者

イブノブグン・イブノブグン

住所 福岡県上野宮町大字広津1336

氏名 伊 藤 重 雄

イブノブグン・イブノブグン

住所 福岡県上野宮町大字広津1336

氏名 伊 藤 重 雄

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☒ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**